

Epitelover kanserleri ve benign adneksiyal kitlelerde human epididymis protein 4 ile hesaplanan malignite risk indeksi*

Serra Akar¹, M. Nedim Çiçek², Canan Topcuoğlu³

¹Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Konya orcid.org/ 0000-0002-0466-140X

²Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara orcid.org/ 0000-0002-0080-8080

³Numune Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Konya orcid.org/ 0000-0002-2058-9380

Öz

Amaç: Over kanseri kadınlarda kanser türleri arasında 7. sırada yer almaktadır ancak jinekolojik kanserler arasında en yüksek mortaliteye sahiptir. Adneksiyel kitlelerde malignite ayrımı için yüksek sensitivite ve spesifitesi olan testlerin kullanılması yalnızca pozitif sonuçlara bağlı morbiditeyi arttırmadan Epitelial Over Kanserlerinin (EOK)'lerinin erken tanısına yardımcı olmaktadır. Bu çalışmanın amacı CA 125 yerine HE4 ile hesaplanan RMI'nin malignite ayrımındaki öngörü değerini CA 125 ile hesaplanan RMI ile kıyaslamaktır.

Gereç ve Yöntem: Şubat 2015 ve Ekim 2015 arasında adneksiyel kitle öntanısı ile ameliyat olan 78 hasta prospektif olarak bu çalışmaya dahil edildi. Preoperatif olarak CA 125 ve HE4 ile ayrı RMI hesaplandı. Ameliyat sonrasında Epitelial over karsinomları ve benign kist tanısı alan hastalar arasında HE4 ve CA 125 ile ayrı hesaplanan RMI'lerinin malignite ayrımındaki etkinlikleri kıyaslandı.

Bulgular: Benign kist ile EOK tanıları alan hastalar arasında serum HE4 seviyelerinde anlamlı fark saptanmadı (p=0.24). RMI-CA125'in hem de RMI-HE4'ün over kanserini öngörmeye anlamlı tanısal karar verdirici özelliklerinin olduğu ve RMI-CA125'in karar verdirici özelliğinin RMI-HE4'ten daha yüksek olduğu görüldü.

Sonuç: RMI'nin spesifitesi ve HE4'ün önceki çalışmalarda bildirilen yüksek öngörü değerleri nedeniyle RMI'nin HE4 ile hesaplanmasının CA 125 ile hesaplanan RMI'ine üstünlük sağlayacağı düşünülmüştür. Ancak HE4 ile ilgili yapılan çalışmaların çoğunluğunun aksine, çalışmamızda HE4 değerlerinin malign ve benign kitlelerde anlamlı şekilde değiştiğini saptayamadık. RMI-HE4'ün Epitelial over karsinomundaki artışının ultrasonografi skoru ile menopoz durumuna bağlı olduğu görüldü. Toplam hasta sayısının kısıtlı olması ve özellikle over kanseri histolojik alt sınıflarını temsil eden vaka sayılarının kısıtlı olması nedeniyle çalışmanın daha geniş nüfusta ve daha yüksek alt sınıf sayılarıyla beraber yapılması daha aydınlatıcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Over kanseri, Malignite risk indeksi, Human epididymis protein 4

Abstract

Objective: Ovarian cancer is the seventh leading cancer in women. Tests having high sensitivity and specificity in the discrimination of malignancy in patients with adnexal mass help to reach a diagnosis without increasing morbidity from false positive results. The aim of this study was to compare the predictive value of the Risk of Malignancy Index (RMI) calculated using Human Epididymis Protein 4 (HE4) with that of RMI incorporating CA 125 in differentiating benign from malignant adnexal mass.

Material and Methods: This prospective study included 78 patients who were treated between February and October 2015. RMI was calculated separately with CA 125 and HE4. Their predictive values in discriminating malignancy in adnexal mass were compared between patients with Epithelial Ovarian cancer (EOC) and benign cysts.

Results: There was no statistically significant difference in HE4 levels between patients diagnosed with benign cyst and EOC (p=0.24). RMI-CA 125 and RMI-HE4 displayed a statistically significant predictive value in the diagnosis of malignancy and the predictive value of RMI-CA 125 was significantly higher than that of RMI-HE4.

Conclusion: The specificity of RMI in discriminating adnexal masses in previous studies suggested that RMI calculated using HE4 values instead of CA 125 could improve diagnostic performance. However, no difference was noted in HE4 values between the two groups. The RMI-HE4 values were statistically significantly higher in malignant tumor group when compared to the benign cyst group yet were not superior to the original RMI. Increasing the number of patients in both groups should enable better comparison of tests between tumors with different etiologies.

Key words: Ovarian cancer - Risk of malignancy index - Human epididymis protein 4

Genel Tıp Derg 2019;29(3):139-143

Alınan: 07.04.2019 / 30.04.2019 / Yayınlanma: 01.10.2019

Yazışma adresi: Serra Akar, Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Konya

E-posta: serraakar@yahoo.com

Giriş

Over kanseri kadınlarda kanser türleri arasında 7. sırada yer almaktadır ancak jinekolojik kanserler arasında en yüksek mortaliteye sahiptir (1). Erken teşhisepitelyal over kanserinde (EOK) uzun sağ kalım süresi ile ilişkilidir ancak hastaların çoğu ileri evrede tanı almaktadır (2). Adneksiyel kitlelerde malignite ayırımı için yüksek sensitivite ve spesifisiteye sahip olan testlerin kullanılması yalnızca pozitif sonuçlara bağlı hasta morbiditesini arttırmadan EOK'lerinin erken tanısına yardımcı olmaktadır.

Her ne kadar CarbohydrateAntigen 125 (CA 125) over kanseri için kullanılan en yaygın tümör belirteci olsa da, Human Epididymis Protein 4 (HE 4) adneksiyel kitlelerin malignite ayırımında benzer sensitivite ve daha yüksek spesifisite sergilemektedir (3, 4). Adneksiyel kitlesi olan hastalarda, Malignite Risk İndeksi (Risk of Malignancy Index) (RMI) malign kitleleri benign lezyonlardan ayırmak için kullanılmaktadır. Serum CA 125, pelvik ultrasonografi ve menopozal durumu RMI hesaplanması için kullanılır. Bu çalışmanın amacı CA 125 yerine HE4 ile hesaplanan RMI'in malignite ayırımındaki öngörü değerini CA 125 ile hesaplanan RMI ile kıyaslamak ve farklı tümör belirteçlerinin adneksiyel kitlelerin malignite ayırımındaki etkinliklerini karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Şubat 2015 ve Ekim 2015 arasında adneksiyel kitle öntanısı ile ameliyat olan 78 hasta prospektif olan bu çalışmaya dahil edildi. Gebeler, kronik karaciğer hastalığı ve kronik böbrek yetmezliği olan hastalar, bilateral oofektomi ve son 6 ay içinde pelvik operasyon öyküsü olanlar çalışma dışında tutulmuştur. Hastaların yaş, menopoz durumu kayıt edilmiştir. Preoperatif olarak CA 125 ve HE4 ile ayrı RMI hesaplandı. Ameliyat sonrasında Epitelyaloverkarsinomları ve benign kist tanısı alan hastalar arasında HE4 ve CA 125 ile ayrı hesaplanan RMI'lerinin malignite ayırımındaki etkinlikleri kıyaslandı. Bu çalışma için Etik Kurul izni alınmıştır. Hastalar bilgilendirilmiş ve onamları alınmıştır.

Bütün hastalara Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma hastanesi uzman radyologları tarafından rutin

hazırlıklarının gereği olarak Toshiba Aplio 500, 3,5 Mhz konveks abdominal prob ve 7,5 Mhz'lik vajinal problar kullanılarak preoperatif pelvik ultrasonografi yapılmıştır. Venöz kan örnekleri flebotomi ile toplanmıştır. Serum CA 125, CA 19-9, CA 15-3, Carcino embryonic antigen (CEA) and Alpha fetoprotein (AFP) seviyeleri Siemens'in Immulite 2000 immünassayile ölçülüp, konsantrasyonları U/mL (CA 125, CA 19-9, CA 15-3) veya ng/mL (CEA and AFP) olarak bildirilmiştir. Serum HE4 seviyeleri ELISA (EASTBIOPHARM, Hangzhou Eastbiopharm Co. Ltd. China, REF: E20141127015) kiti ile ölçülmüştür. HE4 serum seviyeleri pmol/L olarak bildirilmiştir.

Adneksiyel kitlenin cerrahi eksizyonunu takiben edinilen kesin patoloji sonuçları hasta kayıtlarından toplanmıştır. EOK evreleri FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) kriterlerine (5) göre sınıflanmıştır.

RMI I daha önceden tanımlanan şekilde (6) formül kullanılarak hesaplanmıştır: $RMI-CA125=(U) \times (M) \times (CA125)$. 'U' ultrasonografik indeks, 'M' menopoz durumu belirtmekte iken, CA125 değeri denkleme olduğu gibi eklenmektedir. Doğal menopoz 1 sene süren amenore olarak tanımlandı. Menopoz öncesi durum için 1 puan verirken menopoz sonrası durum için 3 puan verildi. Ultrasonografik incelemelerden multilokülerite, solid alanlar, bilateralite, asit varlığı ve metastaz bulguları kayıt edilmiştir. Ultrasonografi skoru için kayıt edilen ultrasonografi bulgularından hiçbirinin varlığında 0, birinin varlığında 1, 2-5'inin varlığında 3 puan verildi. RMI I için kestirim değeri 200 olarak kabul edildi. HE 4 ile hesaplanan RMI, $RMI-HE4 = U \times M \times (HE 4)$ şeklinde hesaplandı.

İstatistiksel Analiz

Kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde Pearson Ki-Kare Testi uygulandı. Değişkenler için iki bağımsız grup arası Mann-Whitney U Testi, üç bağımsız grup arasında ise; bonferroni düzeltmeleri ile Kruskal Wallis Testi istatistiksel yöntem olarak kullanıldı. RMI-CA125 ve RMI-HE4 değerlerinin over kanserini ve kanser alt tipini öngörmedeki karar verdirici özellikleri Receiver Operating Characteristics (ROC) eğrisi analizi ile incelendi. Anlamlı sınır değerlerin varlığında bu sınırların sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif prediktif değerleri hesaplandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi. Analizler için SPSS (22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL) kullanıldı.

Epitelyalover kanserleri ve benignadneksiyel kitlelerde human epididymis protein 4 ile hesaplanan malignite risk indeksi - Akar S, Çiçek MN. ve Topçuoğlu C.

Sonuçlar

Hastaların ortalama yaşı 50.76±13.73. EOK tanısı alan hastaların ortalama yaşı (56.18±14.63) benign over kisti tanısı alan hastalarinkinden (46.38±11.33) anlamlı olarak yüksekti (p =0.001). 47 (55.3%) hastanın kesin patolojisi benign over iken 31 (%44.7) hastaya EOK tanısı kondu. Seröz kist adenom, endometriozis, müsinöz kist adenom, folliküler kist, matür kistik teratom, fibrom ve Brenner tümör tanısı alan hasta sayısı sırasıyla 14, 11, 8, 5,5,3 ve 1 idi. Yüksek dereceli seröz karsinom, düşük dereceli seröz karsinom, müsinöz karsinom, endometrioid ve berrak hücreli over karsinomu tanıları alan hasta sayıları sırasıyla 19, 5, 3, 3 ve 1 idi. 12, 4, 13 ve 2 hastada sırasıyla Evre I, II, III ve IV EOK teşhis edildi. EOK tanısı alan hastalarda postmenopozal kadınların oranı (67.7%) benign kist tanılı postmenopozal hasta oranından anlamlı olarak daha yüksekti (27.7%) (p<0.001). Serum tümör belirteçlerin, sonografik skorların ve RMI'lerin premenopozal ve postmenopozal hastalar arasındaki farkları Tablo 1'de sunulmuştur.

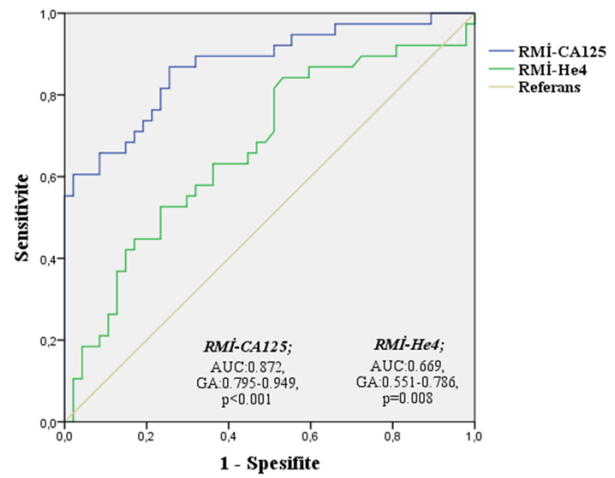
Serum CA 125 and CA 15-3 seviyeleri EOK tanılı hastalarda benign kist tanısı alan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla, p<0.001, p= 0.003) (Tablo2). Benign kist ile EOK tanıları alan hastalar arasında serum HE4 seviyelerinde anlamlı fark saptanmadı (p=0.24) (Tablo2). Sonografi skorları EOK tanılı hastalarda benign kist tanısı alan hastalara göre anlamlı olarak yüksek idi (p=0.001) (Tablo2). CA 125 ile hesaplanan RMI (RMI-CA 125), EOK tanısı alan hastalarda benign kist tanılı hastalara göre anlamlı olarak yüksekti (p<0.001). HE4 ile hesaplanan RMI (RMI-HE4), EOK tanısı alan hastalarda benign kist tanılı hastalara göre anlamlı olarak yüksekti (p=0.008). Serum CA 125 seviyeleri (1257±1454 kıyasla 537±1377) ve RMI-CA 125 (8356±12904 kıyasla 1124±1850) evre III EOK tanısı alan hastalarda evre I hastalığa göre anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla, p = 0.014, p =0.003).

CA125'in over kanserini öngörmeye anlamlı tanısal karar verdirici özelliğinin olduğu görüldü (Area Under the Curve (AUC) CA125: 0.825, Güven Aralığı (GA): 0.733-0.916, p<0.001). CA15-3'ün over kanserini öngörmeye anlamlı tanısal karar verdirici özelliğinin olduğu görüldü (AUCCA15-3: 0.637, GA: 0.503-0.770, p=0.045). RMI-CA125'in hem de RMI-HE4'ün over kanserini öngörme-

de anlamlı tanısal karar verdirici özelliklerinin olduğu ve RMI-CA125'in karar verdirici özelliğinin RMI-HE4'ten daha yüksek olduğu görüldü (AUC RMI-CA125: 0.872, GA: 0.795-0.949, p<0.001; AUC RMI-He4: 0.669, GA: 0.551-0.786, p=0.008) (Şekil 1).

Şekil 1. RMI-CA125 ve RMI-HE4'ün Epitel Over Kanseri ni Öngörmeye Tanısal Karar Verdirici

Özelliklerini Gösteren ROC Eğrisi (AUC: Eğri altında kalan alan; GA: Güven aralığı).



Tablo 1. Menopoz Girme Durumları Arasında Bazı Tümör Belirteçlerinin Dağılımı.

	Menopoz Girmemiş (n=43)		Menopoz Girmiş (n=35)		P*
	X ± S	Medyan (min-max)	X ± S	Medyan (min-max)	
HE4	30,18±37,76	18,64 (0,49-213,07)	33,41±38,67	18,65 (0,06-188,54)	0,802
CA125	265,72±855,68	31,8 (2,6-5134,0)	541,24±1035,61	66,6 (4,7-5134,0)	0,085
USG-Skoru	1,87±1,01	1 (1-3)	2,23±0,99	3 (1-3)	0,099
RMI-CA125	430,86±1115,97	49,9 (5,3-5349,0)	4114,83±9039,21	599,4 (14,1-46206,0)	<0,001
RMI-HE4	55,21±99,51	29,91 (1,47-639,21)	227,44±310,07	143,37 (0,54-1696,86)	<0,001

X : Ortalama; S: Standart sapma

Tablo 2. Benign Kist ve Epitel Over Karsinomları arasında tümör belirteçlerinin, sonografi skorlarının ve malignite risk indekslerinin karşılaştırılması.

	Benign Kist (n=47)		Epitel Over Kanseri (n=31)		P*
	X ± S	Median (min-max)	X ± S	Median (min-max)	
HE4 (pmol/L)	30.85±34.37	20.09 (0,49-188,54)	32.65±42.49	17.96 (0,06-213,07)	0.242

CA125	48.48±71.02	18.90 (2.60-316.00)	817.18±1301.32	302.5 (5.5-5134.0)	<0.001
USG Skoru	1.72±0.97	1 (1-3)	2.42±0.92	3 (1-3)	0.001
RMI-CA125	131.54±213.32	49.7 (5.3-948.0)	4581.98±9048.08	2259.0 (9.7-46206.0)	<0.001
RMI-HE4	103.51±254.14	44.07 (1.5-1696.9)	172.24±211.49	86.54 (0.54-790.11)	0.008
CA 19-9	21.07±55.16	7.0 (0.6-292.0)	20.28±27.62	8.9 (0.6-115.0)	0.379
CA 15-3	13.04±5.54	12.6 (3.3-26.0)	39.98±43.46	18.9 (4.6-179.0)	0.003
CEA	1.36±0.76	1.31 (0.30-26.00)	16.49±71.82	0.96 (0.09-338.00)	0.156
AFP	2.46±1.43	2.3 (0.7-7.6)	3.57±2.90	2.6 (1.1-12.5)	0.110
X : ortalama; S: Standard sapma					

Tablo 3. RMI-CA125 ve RMI-HE4'ün EpitelOver Kanseri İçin ROC Eğrisi Analizi Sonucu Belirlenen Kesim Değerlerine Göre Sensitivite, Spesifisite, Pozitif ve Negatif Prediktif değerleri.

	Kesim	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)	Pozitif Prediktif Değer (%)	Negatif Prediktif Değer (%)
RMI-CA125	99.75	86.8	74.5	73.3	87.5
RMI-CA125	200	68.4	83.0	76.5	76.5
RMI-HE4	52.77	63.2	63.8	58.5	68.2

Tartışma

Premenopozal kadınların %90 ve postmenopozal kadınların %60'dan fazlasında adneksiyel kitlelerin kesin patolojileri benign olarak saptanmaktadır (7). Adneksiyel kitlesi olan hastalara gereksiz müdahalelerden kaçınmak için malignite riskinin etkin şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir. Tümör belirteçleri ve malignite risk indeksleri adneksiyel kitlesi olan hastaları malignite açısından düşük ve yüksek risk sınıflarına ayırmaya yardımcı olmaktadır. Ancak, daha üstün sensitivite ve spesifisiteye sahip olabilecek yeni yöntemler araştırılmaktadır. Bu çalışmada serum CA 125, CA 15-3, CA 19-9, CEA, AFP, HE4 seviyelerinin, sonografik skorların ve Malignite Risk İndekslerinin (RMI) adneksiyel kitlelerde malignite ayırımında öngörü değerlerini karşılaştırmayı amaçladık.

Premenopozal ve postmenopozal hastaların tümör belirteç seviyelerinde anlamlı fark izlenmedi. Bu bulgu ışığında, CA 125 artışının menopozdan bağımsız olabileceği düşünülebilir. CA 125 seviyelerinin yaş ile birlikte arttığı gösterilmiştir (8) ve bu artış genellikle premenopozal hastalardan yaşça daha ileri olan postmenopozal hastalara yansıyor olabilir. Ancak, diğer çalışmalarda CA 125 seviyelerinin yaş ile beraber değişmediği veya azaldığı göste-

rılmıştir(9).

EOK tanısı alan hastaların sonografi skorları benign kisti olan hastaların skorlarından anlamlı olarak yüksek idi. Sonografik morfolojinin adneksiyel neoplazilerin malignite ayrımındaki sensitivitesi %86-91 ve spesifisitesi %68-83 olarak bildirilmiştir (10). Tek başına ultrasonografinin over kanser taramasında kullanılamayacak kadar düşük bir spesifisiteye sahip olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada, preoperatif CA 15-3 seviyeleri EOK'lerinde benign over kistlere kıyasla anlamlı derecede yüksek bulundu. CA-125, CA15-3, CA-19-9, CEA veAFP'nin adneksiyel kitlelerde malignite ayırımını araştıran bir çalışmada CA 15-3 artışının malignite riskinde 9 kat artış ile ilişkili olduğu saptanmıştır(11). Şen ve ark. malign adneksiyel kitlesi olan hastalarda CA 15-3 seviyelerinin benign adneksiyel kitlesi olan hastalardan anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir (12).

Önceki çalışmalarda HE4'ün CA 125 ile kıyasla benzer sensitivite ve daha yüksek spesifisiteye sahip olduğu bildirilmiş olup, HE4 adneksiyel kitlelerin malignite ayırımında kullanılabilen bir tümör belirteci olarak kabul edilmektedir. HE4'ün özgün olarak fizyolojik şekilde üreme ve solunumsistemi epitelinden salgılandığı ve over dışı malignitelerde nadiren yükseldiği gösterilmiştir (13). HE4 seviyeleri over kanserinin histolojik alt sınıfları arasında farklılık göstermektedir: seröz karsinomların %93'ünde, endometrioid karsinomların %100'ünde, berrak hücreli over karsinomların %50'sinde HE 4 üretimi saptanmış olup, müsinöz karsinomların hiçbirinde HE4 üretimi izlenmemiştir(13).Ancak bir çalışmada CA 125 seviyelerinin adneksiyel kitlelerin malignite ayırımında HE4 seviyelerine göre üstün öngörü değeri taşıdığı bildirilmiştir (14).

Bu çalışmada HE 4 seviyelerinde benign kist ve EOK hastaları arasında anlamlı fark saptanmadı. EOK tanısı alan hastaların arasında HE4 üretmediği bilinen müsinöz karsinom vaka sayısı 3 (%9,6) idi. Geriye kalan epitelover tümörlerinin %90,4'ü HE4 üreten epitel over karsinom histolojik alt sınıflarındandı. Bu histolojik alt dağılım arasında CA 125'in malignite ayırımında anlamlı bir tanısıl değeri saptanırken, HE4 için de diğer çalışmalara dayanarak anlamlı bir tanısıl değeri saptanması beklenmekteydi. Bu sonuçlar kısıtlı hasta sayısı ve özellikle epitelkarsinom alt gruplarında karşılaştırma için yetersiz hasta sayısına bağlı olabilir. HE4 sonuçlarına bağlı olarak adneksiyel

kitlelerde malginite ayırımında, RMI-CA 125'in öngörü değeri RMI-HE4'ün öngörü değerine üstün bulundu. RMI-HE4'ün EOK tanısı alan hastalarda benign kist tanısı alan hastalara göre yüksek çıkması iki grup arasındaki sonografik skorlar ve menopozal durumdaki farkları yanıltmaktaydı.

Çalışmamızda kesim değeri 200 olarak kabul edildiğinde RMI-CA 125 sensitivitesi ve spesifitesi sırasıyla %68 ve %83 olarak saptandı. Benign ve malign adneksiyel kitle ayırımı yapılması için 83 öngörü modelini inceleyen sistematik derlemede tanısal değerleri en yüksek modeller RMI I ve RMI II olarak bildirilmiştir(15). Bu analizlere göre over malignite eşiği 200 olarak alındığında sensitivite ve spesifite RMI I için sırasıyla %78 ve %87 saptanmıştır.

RMI'ininspesifitesi ve HE4'ün önceki çalışmalarda bildirilen yüksek öngörü değerleri nedeniyle RMI'in HE4 ile hesaplanmasının CA 125 ile hesaplanan RMI'ine üstünlük sağlayacağı düşünülmüştür. Ancak HE4 ile ilgili yapılan çalışmaların çoğunluğunun aksine, çalışmamızda HE4 değerlerinin malign ve benign kitlelerde anlamlı şekilde değiştiğini saptayamadık. HE4 değerinin RMI'sinde CA 125 değeri yerine kullanılmasıyla hesaplanan RMI-HE4, malign tümörlerde benign tümörlere kıyasla anlamlı olarak yüksek çıktı. Yinede bu hesaplama, RMI-CA 125 ile kıyaslandığında over kanseri teşhisi için ek bir üstünlük sağlamadı ve RMI-HE4'ün EOK'deki artışının ultrasonografik skoru ile menopoz durumuna bağlı olduğu görüldü. Toplam hasta sayısının kısıtlı olması ve özellikle over kanseri histolojik alt sınıflarını temsil eden vaka sayılarının kısıtlı olması nedeniyle çalışmanın daha geniş nüfusta ve daha yüksek alt sınıf sayılarıyla beraber yapılması daha aydınlatıcı olabilir.

Kaynaklar

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394-424.
2. Barnholtz-Sloan JS, Schwartz AG, Qureshi F, et al. Ovarian cancer: changes in patterns at diagnosis and relative survival over the last three decades. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:1120.
3. Drapkin R, von Horsten HH, Lin Y, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer Res* 2005;65:2162-9.
4. Moore RG, Miller MC, Steinhoff MM, et al. Serum HE4 levels are less frequently elevated than CA-125 in women with benign gynecologic disorders. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:351 e1-351 e8.
5. Prat J; FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynecol Obstet* 2014;124:1-5.
6. Jacobs I, Oram D, Fairbanks J, et al. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97:922.
7. Enakpene CA, Omigbodun AO, Goecke TW, Odukogbe AT, Beckmann MW. Preoperative evaluation and triage of women with suspicious adnexal masses using risk of malignancy index. *J Obstet Gynaecol Res* 2009;35:131-8.
8. Johnson CC, Kessel B, Riley TL et al. The epidemiology of CA 125 in women without evidence of ovarian cancer in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer (PLCO) Screening Trial. *Gynecol Oncol* 2008;110:3839.
9. Lowe KA, Shah C, Wallace E et al. Effects of personal characteristics on serum CA 125, mesothelin, and HE4 levels in healthy postmenopausal women at high-risk for ovarian cancer. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2008;17:24807.
10. Myers ER, Bastian LA, Havrilesky LJ, et al. Management of Adnexal Mass. Evidence Report/Technology Assessment No.130 (Prepared by the Duke Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0025). AHRQ Publication No. 06-E004, Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD February 2006.
11. Bozkurt M, Yumru AE, Aral I. Evaluation of the importance of the serum levels of CA-125, CA15-3, CA-19-9, carcinoembryonic antigen and alpha fetoprotein for distinguishing benign and malignant adnexal masses and contribution of different test combinations to diagnostic accuracy. *Eur J Gynaecol Oncol* 2013;34:540-4.
12. Sen S, Kuru O, Akbayır O, Oğuz H, Yasasever V, Berkman S. Determination of serum CRP, VEGF, Leptin, CK-MB, CA-15-3 and IL-6 levels for malignancy prediction in adnexal masses. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2011;12:214-9.
13. Partheen K, Kristjansdottir B, Sundfeldt K. Evaluation of ovarian cancer biomarkers HE4 and CA-125 in women presenting with a suspicious cystic ovarian mass. *J Gynecol Oncol* 2011;22:244-52.
14. Bast RC Jr, Skates S, Lokshin A, Moore RG. Differential diagnosis of a pelvic mass: improved algorithms and novel biomarkers. *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22 Suppl 1:S5.